# SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CIPRALEX 20 mg/ml perorální kapky, roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje:
escitalopramum 20 mg (ve formě escitaloprami oxalas 25,551 mg).
1 kapka obsahuje escitalopramum 1 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 1 kapka obsahuje 4,7 mg ethanolu.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok

Čirý, téměř bezbarvý až nažloutlý roztok hořké chuti.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

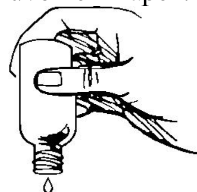
Léčba depresivních epizod.
Léčba panické poruchy s nebo bez agorafobie.
Léčba sociální úzkostné poruchy (sociální fobie).
Léčba generalizované úzkostné poruchy.
Léčba obsedantně kompulzivní poruchy.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Bezpečnost dávky vyšší než 20 mg (20 kapek) denně nebyla prokázána.

Cipralex se užívá v jedné denní dávce společně s jídlem nebo bez jídla.

Cipralex perorální kapky, roztok může být mísen s vodou, pomerančovým nebo jablečným džusem.
Otočte lahvičku přímo dnem vzhůru. V případě, že kapky nezačnou kapat, lehce poklepte na dno pro uvolnění kapek.



Depresivní epizody
Obvyklá dávka je 10 mg (10 kapek) jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg (20 kapek) denně.

Antidepresivní účinek obvykle nastupuje po 2-4 týdnech léčby. Po ústupu příznaků je pro upevnění terapeutické odpovědi nutné pokračovat v léčbě po dobu nejméně 6 měsíců.

Panická porucha s nebo bez agorafobie
Doporučená úvodní dávka je 5 mg (5 kapek) denně během prvního týdne a poté se zvyšuje na 10 mg (10 kapek) denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg (20 kapek) denně.

Nejvyššího účinku je dosaženo přibližně po 3 měsících léčby. Léčba trvá několik měsíců.

Sociální úzkostná porucha
Obvyklá dávka je 10 mg (10 kapek) jednou denně. K ústupu příznaků dochází obvykle během 2-4 týdnů. Poté může být dávka v závislosti na individuální odpovědi pacienta snížena na 5 mg (5 kapek) denně nebo zvýšena na maximálně 20 mg (20 kapek) denně.

Sociální úzkostná porucha je onemocnění s chronickým průběhem. Doporučená délka léčby k upevnění terapeutické odpovědi je 12 týdnů. Dlouhodobá léčba respondérů byla hodnocena po dobu 6 měsíců a může být individuálně zvážena pro prevenci relapsu onemocnění. Přínos léčby má být přehodnocován v pravidelných intervalech.

Sociální úzkostná porucha je dobře definované diagnostické označení pro specifické onemocnění, které nemá být zaměňováno s nadměrnou ostýchavostí. Farmakoterapie se doporučuje pouze tehdy, pokud onemocnění podstatně omezuje pacienta v zaměstnání nebo společenském životě.

Význam farmakoterapie v porovnání s kognitivně-behaviorální terapií nebyl hodnocen. Farmakoterapie je však součástí celkového léčebného přístupu k pacientovi.

Generalizovaná úzkostná porucha
Úvodní dávka je 10 mg (10 kapek) jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg (20 kapek) denně.

Dlouhodobá léčba respondérů užívajících 20 mg (20 kapek) denně byla hodnocena po dobu nejméně 6 měsíců. Přínos léčby a dávka mají být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Obsedantně kompulzivní porucha
Úvodní dávka je 10 mg (10 kapek) jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na maximálně 20 mg (20 kapek) denně.

OCD patří mezi chronická onemocnění. Pacienti mají být léčeni dostatečně dlouhou dobu, aby se zajistilo, že došlo k vymizení symptomů.

Přínos léčby a dávka mají být přehodnocovány v pravidelných intervalech (viz bod 5.1).

Starší pacienti (≥ 65 let)
Úvodní dávka je 5 mg (5 kapek) jednou denně. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možné zvýšit dávku až na 10 mg (10 kapek) denně (viz bod 5.2).
Účinnost přípravku Cipralex v léčbě sociální úzkostné poruchy nebyla u starších pacientů zkoumána.

Pediatrická populace
Cipralex nemá být používán k léčbě dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.4).

Snížená funkce ledvin
Dávkování u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin ($CL_{CR}$ do 30 ml/min) je zapotřebí zvýšené opatrnosti (viz bod 5.2).

Snížená funkce jater

Pacienti s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater mají užívat úvodní dávku 5 mg (5 kapek) denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit až na 10 mg (10 kapek) denně. Opatrnost a obzvláště opatrná titrace dávky jsou nezbytné u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pomalí metabolizátoři CYP2C19
U pacientů, o nichž je známo, že jsou pomalí metabolizátoři enzymového systému CYP2C19, se doporučuje úvodní dávka 5 mg (5 kapek) denně po dobu prvních dvou týdnů léčby. V závislosti na individuální odpovědi pacienta je možno dávku zvýšit na 10 mg (10 kapek) denně (viz bod 5.2).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby
Je třeba se vyvarovat náhlého vysazení přípravku. Při ukončování léčby escitalopramem má být dávka postupně snižována během nejméně 1-2 týdnů, aby se snížilo riziko příznaků z vysazení (viz bod 4.4 a 4.8). Pokud se během snižování dávky nebo po ukončení léčby vyskytnou obtížně snesitelné příznaky, může být zvážen návrat k předchozí předepsané dávce. Následně může lékař pokračovat ve snižování dávky, které má ale probíhat mnohem pomaleji.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současná léčba neselektivními ireverzibilními inhibitory monoaminooxidázy (inhibitory MAO) je kontraindikována z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu doprovázeného agitovaností, tremorem, hypertermií apod. (viz bod 4.5).

Kombinace escitalopramu a reverzibilních inhibitorů MAO-A (např. moklobemid) nebo reverzibilního neselektivního inhibitoru MAO linezolidu je kontraindikována z důvodu rizika vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.5).

Escitalopram je kontraindikován u pacientů se známým prodloužením QT intervalu nebo se syndromem vrozeného dlouhého QT intervalu.

Je kontraindikováno současné užívání escitalopramu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5).

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující zvláštní upozornění a opatření se vztahují na celou terapeutickou skupinu SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Použití u pediatrické populace
Cipralex nemá být používán k terapii pediatrické populace. Sebevražedné chování (pokus o sebevraždu a sebevražedné myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a hněv) byly v klinických studiích mnohem častěji pozorovány u pediatrické populace léčené antidepresivy v porovnání s tou, která dostávala placebo. Nicméně jestliže je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, pacient má být pečlivě sledován pro výskyt sebevražedných symptomů. Navíc nejsou k dispozici údaje o dlouhodobé bezpečnosti u pediatrické populace týkající se růstu, dospívání a rozvoje kognitivních a behaviorálních funkcí.

Paradoxní úzkost
U některých pacientů s panickou úzkostnou poruchou se při zahájení léčby antidepresivy mohou zvýraznit symptomy úzkosti. Tato paradoxní reakce obvykle odezní během dvou týdnů léčby. Ke snížení pravděpodobnosti výskytu anxiogenního účinku se doporučuje léčbu zahájit nižší úvodní dávkou (viz bod 4.2).

Záchvaty
Podávání escitalopramu má být ukončeno, pokud se u pacienta objeví záchvaty poprvé nebo se zvýší četnost záchvatů (u pacientů s předchozí diagnózou epilepsie). U pacientů s nestabilní epilepsií je třeba se vyhnout podávání přípravků SSRI a pacienti s kontrolovanou epilepsií musí být pečlivě sledováni.

Mánie
Přípravky SSRI mají být používány s opatrností u pacientů s anamnézou mánie/hypománie. U pacientů, kteří vstoupí do manické fáze, je nutno přípravky SSRI vysadit.

Diabetes
U pacientů s diabetem může léčba přípravky SSRI narušit kontrolu glykemie (ve smyslu hypoglykemie/hyperglykemie). Může být zapotřebí upravit dávkování inzulinu nebo perorálních antidiabetik.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky nebo klinické zhoršení
Deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevraždy (příhod souvisejících se sebevraždou). Toto riziko přetrvává, dokud nedojde k významné remisi. Jelikož se zlepšení stavu nemusí projevit během několika prvních nebo i více týdnů léčby, mají být pacienti pečlivě sledováni, dokud k tomuto zlepšení nedojde. Všeobecnou klinickou zkušeností je, že se riziko sebevraždy může v časných stadiích uzdravování zvýšit.

Také další psychiatrická onemocnění, u nichž je Cipralex předepisován, mohou být doprovázena zvýšeným rizikem příhod souvisejících se sebevraždou. Navíc mohou tato onemocnění probíhat společně s depresivní poruchou. Při léčbě pacientů s dalšími psychiatrickými onemocněními se proto musí dodržovat stejná bezpečnostní opatření, jako při léčbě pacientů s depresivní poruchou.

Pacienti, kteří mají v anamnéze výskyt příhod souvisejících se sebevraždou, nebo ti, kteří vykazují významný stupeň sebevražedné představivosti před zahájením léčby, mají vyšší riziko sebevražedných myšlenek nebo pokusů o sebevraždu a mají být během léčby pečlivě sledováni. Meta-analýza placebem kontrolovaných klinických studií prováděných u dospělých trpících psychiatrickými poruchami prokázala ve srovnání s placebem vyšší riziko sebevražedného chování u mladých dospělých do 25 let léčených antidepresivy.
Pacienti, a zvláště ti, kteří mají zvýšené riziko, mají být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování.
Pacienti (a jejich ošetřovatelé) mají být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, vznik sebevražedného chování nebo myšlenek a neobvyklých změn chování a na to, že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Akatizie/psychomotorický neklid
Léčba SSRI/SNRI může být doprovázena rozvojem akatizie, charakterizované subjektivně nepříjemným nebo úzkostným neklidem a potřebou pohybu, často spojenými s neschopností zůstat sedět či stát v klidu. Pravděpodobnost výskytu je nejvyšší během prvních několika týdnů léčby. U pacientů s těmito příznaky může být zvýšení dávky škodlivé.

Hyponatremie
Hyponatremie, pravděpodobně způsobená nepřiměřeným uvolňováním antidiuretického hormonu (syndrom SIADH), byla při léčbě SSRI pozorována vzácně a zpravidla se upraví po ukončení léčby. U pacientů se zvýšeným rizikem hyponatremie je zapotřebí opatrnosti (starší pacienti nebo pacienti s cirhózou nebo při současné léčbě s přípravky, které mohou způsobit hyponatremii).

Krvácení
Při léčbě SSRI byly hlášeny případy podkožního krvácení jako je ekchymóza a purpura. SSRI/SNRI mohou zvýšit riziko poporodního krvácení (viz body 4.6 a 4.8). U pacientů užívajících SSRI se doporučuje opatrnost, zejména při současném užívání perorálních antikoagulancií nebo jiných přípravků ovlivňujících funkci krevních destiček (např. atypická antipsychotika, fenothiaziny, většina

tricyklických antidepresiv, kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (NSAID), tiklopidin, dipyridamol) a u pacientů se sklony ke krvácení.

ECT (elektrokonvulzivní terapie)
Klinické zkušenosti se současným podáváním SSRI a ECT jsou omezené, a proto je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

Serotoninový syndrom
Pokud se escitalopram podává současně s léčivými přípravky, které mají serotonergní účinky, jako je sumatriptan nebo jiné triptany, tramadol a tryptofan, je zapotřebí opatrnosti.
Ve vzácných případech byl u pacientů užívajících SSRI současně se serotonergně působícími léčivými přípravky hlášen serotoninový syndrom. Kombinace symptomů jako agitovanost, tremor, myoklonus a hypertermie může naznačovat rozvoj serotoninového syndromu. V takovém případě musí být léčba SSRI a serotonergními přípravky neprodleně přerušena a zahájena symptomatická léčba.

Třezalka tečkovaná
Současné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit riziko výskytu nežádoucích reakcí (viz bod 4.5).

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby
Příznaky z vysazení jsou při ukončování léčby časté, obzvláště pokud je ukončení náhlé (viz bod 4.8). V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo.

Riziko výskytu příznaků z vysazení závisí na mnoha faktorech, k nimž patří délka léčby, dávka užívaná během léčby a rychlost snižování dávky. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku byly hlášeny nejčastěji. Tyto symptomy jsou obvykle mírné až střední intenzity, ale u některých pacientů může být jejich intenzita závažná.
Příznaky se obvykle objevují během prvních dnů po ukončení léčby, ale mohou se též velmi vzácně vyskytnout u pacientů, kteří zapomněli užít předepsanou dávku.
Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat delší dobu (2-3 měsíce či déle). Při ukončování léčby se proto doporučuje vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, dle individuální potřeby pacienta (viz bod 4.2 „Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby").

Sexuální dysfunkce
Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)/inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (norepinefrinu) (SNRI) mohou způsobit příznaky sexuální dysfunkce (viz bod 4.8). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI.

Ischemická choroba srdeční
Z důvodu omezených zkušeností se u pacientů s ischemickou chorobou srdeční doporučuje zvýšená opatrnost (viz bod 5.3).

Prodloužení QT intervalu
Bylo zjištěno, že escitalopram způsobuje na dávce závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes a to převážně u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu nebo jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 a 5.1).

Opatrnost se doporučuje u pacientů se signifikantní bradykardií, nebo u pacientů s nedávno prodělaným akutním infarktem myokardu nebo nekompenzovaným srdečním selháním.

Poruchy elektrolytové rovnováhy jako je hypokalemie nebo hypomagnesemie zvyšují riziko maligních arytmií a mají být upraveny před zahájením léčby escitalopramem.

U pacientů se stabilizovaným srdečním onemocněním se má před zahájením léčby zvážit EKG vyšetření.

Pokud se během léčby escitalopramem objeví známky srdeční arytmie, léčba má být přerušena a má být provedeno EKG vyšetření.

Glaukom s uzavřeným komorovým úhlem
SSRI včetně escitalopramu mohou mít vliv na velikost pupily s výslednou mydriázou. Tento mydriatický účinek je potenciálně schopný zúžit oční komorový úhel, což může mít za následek zvýšení nitroočního tlaku a glaukom s uzavřeným komorovým úhlem, především u pacientů s predispozicí. Escitalopram má být proto užíván s opatrností u pacientů s glaukomem s uzavřeným komorovým úhlem nebo s glaukomem v anamnéze.

Pomocné látky
Tento přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkohol), méně než 100 mg v jedné dávce. Jedna kapka obsahuje 4,7 mg ethanolu.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

**Farmakodynamické interakce**

Kontraindikované kombinace:
*Ireverzibilní neselektivní inhibitory MAO*
Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky u pacientů léčených SSRI v kombinaci s ireverzibilními neselektivními inhibitory monoaminooxidázy (IMAO), a to i v případě následné léčby inhibitory monoaminooxidázy po předchozí nedávno ukončené léčbě SSRI (viz bod 4.3). V některých případech došlo ke vzniku serotoninového syndromu (viz bod 4.8).

Escitalopram je kontraindikován v kombinaci s neselektivními ireverzibilními IMAO. Léčba escitalopramem může být zahájena 14 dní po ukončení léčby ireverzibilními IMAO. Mezi ukončením léčby escitalopramem a začátkem léčby neselektivními ireverzibilními IMAO je třeba zachovat interval alespoň 7 dní.

*Reverzibilní selektivní inhibitor MAO-A (moklobemid)*
Vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu je kontraindikováno současné užívání inhibitoru MAO-A (moklobemid) a escitalopramu (viz bod 4.3). Pokud je však taková kombinace nutná, je zapotřebí zahájit léčbu nejnižší doporučenou dávkou a pečlivě sledovat pacienta.

*Reverzibilní neselektivní inhibitor MAO (linezolid)*
Antibiotikum linezolid je reverzibilní neselektivní inhibitor MAO a nemá být podáván pacientům léčeným escitalopramem. Pokud je však tato kombinace nutná, použije se minimální dávkování současně s pečlivým sledováním pacienta (viz bod 4.3).

*Ireverzibilní selektivní inhibitor MAO-B (selegilin)*
Při současné léčbě s ireverzibilním inhibitorem MAO-B selegilinem je zapotřebí zvýšené opatrnosti vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu. Dávky selegilinu nepřesahující 10 mg denně byly bezpečně užívány s racemickým citalopramem.

*Prodloužení QT intervalu*
Farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi escitalopramem a jinými léčivými přípravky, které prodlužují QT interval, nebyly provedeny. Aditivní účinek escitalopramu a těchto léčivých

přípravků nelze vyloučit. Proto je současné podávání escitalopramu a léčivých přípravků, které prodlužují QT interval, jako jsou antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (např. fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, hydroxyzin, mizolastin), kontraindikováno.

Kombinace vyžadující zvláštní pozornost

*Serotonergně působící léčivé přípravky*
Současné podávání se serotonergně působícími léčivými přípravky (např. tramadol, sumatriptan a jiné triptany) může vést ke vzniku serotoninového syndromu.

*Léčivé přípravky snižující práh pro vznik záchvatů*
SSRI mohou snižovat práh pro vznik záchvatů. Při současném užívání s léčivými přípravky, které také mohou snižovat práh pro vznik záchvatů (např. antidepresiva (tricyklická antidepresiva, SSRI), neuroleptika (fenothiaziny, thioxanteny a butyrofenony), meflochin, bupropion a tramadol), je zapotřebí zvýšené opatrnosti.

*Lithium, tryptofan*
Byly hlášeny případy zvýšení účinku SSRI při současném užívání s lithiem nebo tryptofanem, proto musí současné podávání SSRI s těmito přípravky probíhat za zvýšené opatrnosti.

*Třezalka tečkovaná*
Současné užívání SSRI a rostlinných přípravků obsahujících třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) může zvýšit výskyt nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

*Krvácení*
Při kombinaci escitalopramu a perorálních antikoagulancií může dojít k ovlivnění jejich antikoagulačního účinku. Pacienti užívající perorální antikoagulancia mají být při zahájení a ukončení léčby escitalopramem pečlivě sledováni (viz bod 4.4). Současné podávání s nesteroidními protizánětlivými přípravky (NSAIDs) může vést ke zvýšenému sklonu ke krvácení (viz bod 4.4).

*Alkohol*
Při současném požití alkoholu a escitalopramu se nepředpokládají farmakodynamické ani farmakokinetické interakce. Avšak podobně jako při užívání jiných psychofarmak se nedoporučuje požívat alkohol během léčby.

*Léčivé přípravky vyvolávající hypokalemii/hypomagnesemii*
Při současném podávání léčivých přípravků vyvolávajících hypokalemii/hypomagnesemii je zapotřebí opatrnosti protože tyto stavy zvyšují riziko maligních arytmií (viz bod 4.4).

**Farmakokinetické interakce**

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku escitalopramu

Metabolismus escitalopramu je zprostředkován především systémem CYP2C19, menší měrou se mohou též podílet systémy CYP3A4 a CYP2D6. Biotransformace hlavního metabolitu S-DCT (demethylovaný escitalopram) je pravděpodobně částečně katalyzována systémem CYP2D6.

Při současném podávání escitalopramu a omeprazolu v dávce 30 mg denně (inhibitor systému CYP2C19) došlo ke střednímu (přibližně 50%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu.

Současné podávání escitalopramu s cimetidinem v dávce 400 mg dvakrát denně (středně silný enzymatický inhibitor) vedlo ke střednímu (přibližně 70%) zvýšení plazmatických koncentrací escitalopramu. Při podávání escitalopramu v kombinaci s cimetidinem se doporučuje opatrnost. Může být nutné upravení dávky.

Při současném podávání s inhibitory systému CYP2C19 (např. omeprazol, esomeprazol, flukonazol, fluvoxamin, lansoprazol a tiklopidin) nebo s cimetidinem se proto doporučuje opatrnost. V závislosti na výskytu nežádoucích účinků během konkomitantní léčby může být nezbytné snížení dávky escitalopramu.

Vliv escitalopramu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Escitalopram je inhibitor enzymového systému CYP2D6. Doporučuje se opatrnost při současném podávání escitalopramu s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány převážně tímto enzymovým systémem a které mají úzký terapeutický index, např. flekainid, propafenon, metoprolol (pokud se užívá při srdečním selhání) nebo s některými přípravky působícími na CNS, které se metabolizují převážně systémem CYP2D6, např. antidepresiva jako je desipramin, klomipramin a nortriptylin nebo antipsychotika jako je risperidon, thioridazin a haloperidol. Může být zapotřebí upravit dávkování užívaných přípravků.

Při současném podávání s desipraminem nebo metoprololem došlo v obou případech k dvojnásobnému zvýšení plazmatických hladin těchto dvou substrátů CYP2D6.

Studie *in vitro* prokázaly, že escitalopram může také způsobit slabou inhibici CYP2C19. V případě současného užívání léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím systému CYP2C19, se doporučuje opatrnost.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
Klinické údaje s užíváním escitalopramu v těhotenství jsou pouze omezené.
Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Cipralex nemá být během těhotenství užíván, pokud to není nezbytně nutné a pouze po pečlivém zvážení poměru rizika a prospěšnosti.

Novorozenci matek, které užívaly Cipralex do pozdních stadií těhotenství a obzvláště v posledním trimestru, mají být pečlivě sledováni. Je nutné se vyvarovat náhlého ukončení léčby během těhotenství.

U novorozenců, jejichž matky užívaly SSRI/SNRI do pozdních stadií těhotenství, se mohou vyskytnout následující příznaky: respirační tíseň, cyanóza, apnoe, záchvaty, nestabilní tělesná teplota, obtíže s krmením, zvracení, hypoglykemie, hypertonie, hypotonie, hyperreflexie, tremor, nervozita, podrážděnost, letargie, neutišitelný pláč, somnolence a poruchy spánku. Tyto symptomy mohou být způsobeny serotonergními účinky nebo se jedná o příznaky z vysazení. Ve většině případů se tyto komplikace vyskytnou okamžitě nebo brzy (do 24 hodin) po porodu.

Epidemiologické údaje naznačují, že užívání SSRI během těhotenství, zvláště v jeho pozdním stadiu může zvýšit riziko vzniku perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN). Zjištěné riziko je přibližně 5 případů na 1000 těhotenství. V běžné populaci se objevují 1 až 2 případy PPHN na 1000 těhotenství.

Observační údaje naznačují zvýšené riziko (méně než dvojnásobné) poporodního krvácení po expozici SSRI/SNRI během posledního měsíce před porodem (viz body 4.4 a 4.8).

Kojení
Předpokládá se, že se escitalopram vylučuje do mateřského mléka.
Kojení se proto během léčby nedoporučuje.

Fertilita
Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram může ovlivnit kvalitu spermií (viz bod 5.3). Spontánní hlášení u některých SSRI prokázala, že vliv na kvalitu spermií je reverzibilní. Vliv na lidskou fertilitu zatím nebyl pozorován.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ačkoli nebyl prokázán vliv escitalopramu na duševní funkce nebo na psychomotorické schopnosti, je třeba vzít v úvahu, že kterékoli psychofarmakum může ovlivnit schopnost úsudku a obvyklých dovedností. Pacienti mají být upozorněni na možné ovlivnění schopnosti řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se objevují nejčastěji během prvního nebo druhého týdne léčby a jejich intenzita a frekvence se zpravidla v průběhu léčby snižuje.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků
Nežádoucí účinky známé pro skupinu SSRI a hlášené také po podávání escitalopramu v klinických studiích kontrolovaných placebem nebo jako spontánní hlášení po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů a četnosti výskytu.
Četnosti jsou převzaty z klinických studií a nejsou upraveny vůči placebu. Četnosti jsou definovány jako: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100, < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000, < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000, < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000) nebo není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| **Třídy orgánových systémů** | **Frekvence výskytu** | **Nežádoucí účinek** |
|---|---|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Není známo | Trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | Vzácné | Anafylaktická reakce |
| Endokrinní poruchy | Není známo | Nepřiměřená sekrece ADH |
| Poruchy metabolismu a výživy | Časté | Snížená chuť k jídlu, zvýšená chuť k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti |
| | Méně časté | Snížení tělesné hmotnosti |
| | Není známo | Hyponatremie, anorexie[1] |
| Psychiatrické poruchy | Časté | Úzkost, neklid, abnormální sny, pokles libida<br>Ženy: anorgasmie |
| | Méně časté | Bruxismus, agitovanost, nervozita, záchvaty paniky, stav zmatenosti |
| | Vzácné | Agresivita, depersonalizace, halucinace |
| | Není známo | Mánie, sebevražedné myšlenky, sebevražedné chování[2] |
| Poruchy nervového systému | Velmi časté | Bolest hlavy |
| | Časté | Insomnie, somnolence, závratě, parestezie, tremor |
| | Méně časté | Poruchy chuti, poruchy spánku, synkopa |
| | Vzácné | Serotoninový syndrom |
| | Není známo | Dyskineze, poruchy hybnosti, křeče, psychomotorický neklid/akatizie[1] |
| Poruchy oka | Méně časté | Mydriáza, zrakové poruchy |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Tinitus |

| | | |
|---|---|---|
| Srdeční poruchy | Méně časté | Tachykardie |
| | Vzácné | Bradykardie |
| | Není známo | Prodloužení QT intervalu, ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes |
| Cévní poruchy | Není známo | Ortostatická hypotenze |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Časté | Sinusitida, zívání |
| | Méně časté | Epistaxe |
| Gastrointestinální poruchy | Velmi časté | Nauzea |
| | Časté | Průjem, zácpa, zvracení, sucho v ústech |
| | Méně časté | Gastrointestinální krvácení (včetně rektálního krvácení) |
| Poruchy jater a žlučových cest | Není známo | Hepatitida, abnormální jaterní testy |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Časté | Zvýšené pocení |
| | Méně časté | Kopřivka, alopecie, exantém, pruritus |
| | Není známo | Ekchymóza, angioedém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | Časté | Artralgie, myalgie |
| Poruchy ledvin a močových cest | Není známo | Retence moči |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Časté | Muži: poruchy ejakulace, impotence |
| | Méně časté | Ženy: metroragie, menoragie |
| | Není známo | Galaktorea<br>Muži: priapismus<br>Poporodní krvácení[3] |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Časté | Únava, pyrexie |
| | Méně časté | Edém |

[1]Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pro celou terapeutickou skupinu SSRI.
[2]Během užívání escitalopramu nebo záhy po přerušení léčby byly hlášeny případy sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování (viz bod 4.4).
[3]Tento nežádoucí účinek byl hlášen u terapeutické skupiny SSRI/SNRI (viz body 4.4 a 4.6).

Prodloužení QT intervalu
Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmií včetně torsade de pointes, především u žen s hypokalemií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 a 5.1).

Účinky terapeutické skupiny
Epidemiologické studie – provedené především u pacientů ve věku 50 let a výše – ukázaly zvýšené riziko fraktur kostí u těch pacientů, kteří užívají selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) nebo tricyklická (TCA) antidepresiva. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám.

Příznaky z vysazení doprovázející ukončení léčby
Ukončení léčby SSRI/SNRI (zejména je-li náhlé) vede obvykle ke vzniku příznaků z vysazení. Závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně insomnie a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nevolnost a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolest hlavy, průjem, palpitace, emoční labilita, podrážděnost a zrakové poruchy byly hlášeny nejčastěji. Tyto příznaky jsou obvykle mírné až střední intenzity a spontánně odezní, avšak u některých pacientů mohou být závažné a/nebo trvat delší dobu. Není-li již léčba escitalopramem dále nutná, doporučuje se její ukončování postupným snižováním dávky (viz bod 4.2 a 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

### 4.9 Předávkování

Toxicita
Klinické údaje o předávkování escitalopramem jsou omezené a v mnoha případech zahrnují současné předávkování jinými přípravky. Ve většině případů byly hlášeny mírné nebo žádné symptomy. Fatální případy předávkování escitalopramem byly pro samotný escitalopram hlášeny vzácně; většina případů zahrnovala předávkování souběžnou medikací. Dávky v rozmezí od 400 do 800 mg samotného escitalopramu byly užity bez závažných symptomů.

Symptomy
Symptomy pozorované při předávkování escitalopramem zahrnují příznaky, které se vztahují především k centrální nervové soustavě (od závratě, tremoru, agitovanosti až ke vzácným případům serotoninového syndromu, křečím a kómatu), ke gastrointestinálnímu systému (nauzea/zvracení), ke kardiovaskulárnímu systému (hypotenze, tachykardie, prodloužení intervalu QT a arytmie) a k poruchám rovnováhy elektrolytů/tekutin (hypokalemie, hyponatremie).

Zvládání
Specifické antidotum není k dispozici. Je nutno zajistit a udržet volné dýchací cesty, zajistit odpovídající oxygenaci a respirační funkce. Je třeba zvážit výplach žaludku a podání aktivního uhlí. Výplach žaludku je nutno provést co nejdříve po zjištěném perorálním požití. Doporučuje se sledovat srdeční a životně důležité funkce a zavést obecná symptomatická podpůrná opatření.

U pacientů s městnavým srdečním selháním/bradykardií, u pacientů, kteří současně užívají léky, které prodlužují QT interval nebo u pacientů s narušeným metabolismem, např. s poruchou funkce jater, se v případě předávkování doporučuje monitorovat EKG.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidepresiva, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
ATC skupina: N 06 AB 10

Mechanismus účinku
Escitalopram je selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) s vysokou afinitou k primárnímu vazebnému místu. Váže se také na alosterické místo serotoninového transportéru s 1000krát nižší afinitou.

Escitalopram nemá žádnou nebo má jen nízkou afinitu k řadě receptorů včetně $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_2$, dopaminových $D_1$ a $D_2$, adrenergních $\alpha_1$, $\alpha_2$, $\beta$, histaminových $H_1$, cholinergních muskarinových, benzodiazepinových a opioidních receptorů.

Inhibice zpětného vychytávání 5-HT je pravděpodobně mechanismem, který objasňuje farmakologické a klinické účinky escitalopramu.

Farmakodynamické účinky

Ve dvojitě zaslepené placebem kontrolované EKG studii u zdravých dobrovolníků byla změna proti počáteční hodnotě QTc (měřená s korekcí dle Fridericia) 4,3 msec (90% CI: 2,2; 6,4) při dávce 10 mg/den a 10,7 msec (90% CI: 8,6; 12,8) při supraterapeutické dávce 30 mg/den (viz body 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 a 4.9).

Klinická účinnost

*Depresivní epizody*
Účinnost escitalopramu v akutní léčbě depresivních epizod byla prokázána ve třech ze čtyř dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných krátkodobých (8 týdnů) studiích. Ve studii dlouhodobé prevence relapsu bylo 274 pacientů, kteří reagovali na léčbu v úvodní 8týdenní otevřené fázi studie s escitalopramem v dávce 10 nebo 20 mg denně, následně náhodně rozděleno do dvou skupin. V jedné skupině léčba pokračovala escitalopramem ve stejné dávce, ve druhé placebem. Druhá fáze studie trvala 36 týdnů. Relaps onemocnění nastal u pacientů léčených v průběhu celé studie escitalopramem významně později ve srovnání s pacienty, kteří dostávali ve druhé fázi studie placebo.

*Sociální úzkostná porucha*
Účinnost escitalopramu byla potvrzena ve třech krátkodobých (12 týdnů) studiích a v dlouhodobé studii (6 měsíců) prevence relapsu onemocnění. Účinnost byla rovněž prokázána ve studii (24 týdnů) prováděné za účelem nalezení optimální dávky escitalopramu (5, 10 a 20 mg).

*Generalizovaná úzkostná porucha*
Účinnost escitalopramu v dávkách 10 a 20 mg denně byla prokázána ve čtyřech ze čtyř placebem kontrolovaných studiích.

Data shromážděná ze tří studií s podobným uspořádáním, zahrnující 421 pacientů léčených escitalopramem a 419 pacientů užívajících placebo prokázala 47,5 % a 28,9 % respondérů a 37,1 % a 20,8 % remitérů. Setrvalý účinek byl pozorován od prvního týdne.

Zachování účinnosti escitalopramu v dávce 20 mg denně bylo prokázáno v randomizované 24 až 76týdenní studii u 373 pacientů, kteří reagovali na léčbu během úvodní 12týdenní otevřené fáze studie.

*Obsedantně kompulzivní porucha*
V randomizované dvojitě zaslepené studii s 20 mg escitalopramu denně se celkový skór na škále Y-BOCS po 12 týdnech odlišoval od placeba. Po 24 týdnech byl účinek 10 mg i 20 mg escitalopramu denně významně lepší ve srovnání s placebem.

Prevence relapsu byla prokázána v randomizované dvojitě zaslepené placebem kontrolované 24týdenní studii u pacientů, kteří reagovali na léčbu v předchozí 16týdenní otevřené studii s 10 mg a 20 mg escitalopramu denně.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce
Absorpce je téměř úplná a nezávislá na příjmu potravy. (Střední doba k dosažení maximální koncentrace ($T_{max}$) je 4 hodiny po opakovaném podávání). Absolutní biologickou dostupnost escitalopramu lze očekávat kolem 80 %, podobně jako je tomu pro racemický citalopram, přičemž perorální kapky, roztok a tablety jsou považovány za bioekvivalentní.

Distribuce
Zdánlivý distribuční objem ($V_{d,\beta}/F$) po perorálním podání je přibližně 12-26 l/kg. Escitalopram a jeho hlavní metabolity se na plazmatické bílkoviny váží z méně než 80 %.

Biotransformace
Escitalopram se metabolizuje v játrech na demethylované a didemethylované metabolity. Oba jsou farmakologicky účinné. Alternativně probíhá oxidace dusíku na N-oxid. Vlastní účinná látka i její metabolity se částečně vylučují ve formě glukuronidů. Po opakovaném podávání jsou střední

koncentrace demethylovaného metabolitu obvykle 28-31 % a didemethylovaného < 5 % koncentrace escitalopramu. Biotransformace escitalopramu na demethylovaný metabolit je zprostředkována systémem CYP2C19. Do určité míry se také mohou podílet enzymy CYP3A4 a CYP2D6.

Eliminace
Eliminační poločas po opakované dávce ($t_{1/2\beta}$) dosahuje hodnoty zhruba 30 hodin, perorální plazmatická clearance ($Cl_{oral}$) hodnoty zhruba 0,6 l/min. Hlavní metabolity mají výrazně delší poločas vylučování. Escitalopram a hlavní metabolity se eliminují játry (metabolicky) a ledvinami, přičemž větší část užité dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů.

Linearita
Farmakokinetika je lineární. Ustáleného stavu plazmatické hladiny je dosaženo během 1 týdne. Při podávání denní dávky 10 mg dosahuje plazmatická hladina průměrné hodnoty 50 nmol/l, s rozmezím 20-125 nmol/l.

Starší pacienti (> 65 let)
Escitalopram se u starších pacientů eliminuje pomaleji ve srovnání s mladšími. Systémová expozice (AUC) je zhruba o 50 % vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladými zdravými dobrovolníky (viz bod 4.2).

Snížená funkce jater
U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (stupeň A a B podle klasifikace Child-Pugh) byl eliminační poločas přibližně dvakrát delší a expozice přibližně o 60 % vyšší oproti osobám s normální funkcí jater (viz bod 4.2).

Snížená funkce ledvin
U racemického citalopramu byl u pacientů s poruchou funkce ledvin ($CL_{CR}$ 10-53 ml/min) zjištěn delší biologický poločas a mírné prodloužení expozice. Plazmatické koncentrace metabolitů nebyly zjišťovány, ale mohou být zvýšené (viz bod 4.2).

Polymorfismus
U pomalých metabolizátorů CYP2C19 dosahuje plazmatická koncentrace escitalopramu dvojnásobné výše ve srovnání s rychlými metabolizátory. U pomalých metabolizátorů CYP2D6 nebyla pozorována významná změna expozice (viz bod 4.2).

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Vzhledem k tomu, že překlenovací toxikokinetické a toxikologické studie s escitalopramem a citalopramem u potkanů prokázaly podobný profil, nebyla prováděna úplná obvyklá série neklinických studií. Proto mohou být všechny údaje o citalopramu použity pro escitalopram.

Ve srovnávacích několikatýdenních toxikologických studiích s potkany vykázaly escitalopram a citalopram v obecně toxických dávkách kardiotoxicitu, včetně kongestivního srdečního selhání. Kardiotoxicita souvisí spíše s maximálními plazmatickými koncentracemi než se systémovými expozicemi (AUC). Maximální plazmatické koncentrace při hladinách nezpůsobujících žádný účinek převyšovaly 8krát hodnoty dosahované při klinickém použití, zatímco AUC pro escitalopram byla pouze 3-4krát vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Hodnoty AUC pro S-enantiomer citalopramu byly 6-7x vyšší než expozice dosahovaná při klinickém použití. Toto zjištění pravděpodobně vysvětluje zvýšený vliv biogenních aminů, tj. sekundárně k primárním farmakologickým účinkům způsobujícím hemodynamické účinky ve smyslu snížení průtoku koronárními cévami a ischemii. Přesný mechanismus kardiotoxicity u potkanů však není znám. Klinické zkušenosti s citalopramem a zkušenosti z klinických studií s escitalopramem nenaznačují, že by uvedená zjištění měla vliv na klinické užití.

Po dlouhodobém podávání escitalopramu a citalopramu potkanům byl v některých tkáních (plíce, nadvarlata, játra) pozorován zvýšený obsah fosfolipidů. Nálezy v nadvarlatech a játrech byly zaznamenány při expozicích podobných expozicím u člověka. Tento účinek je reverzibilní po

ukončení podávání. Akumulace fosfolipidů (fosfolipidóza) byla u zvířat pozorována při podávání mnoha léčiv typu amfifilních kationtů. Není známo, zda je tento jev významný pro člověka.

V toxikologické studii zaměřené na sledování vlivu na vývoj plodu u potkanů byly pozorovány embryotoxické účinky (snížená hmotnost plodu a reverzibilní zpoždění osifikace kostí) při hodnotách AUC přesahujících hodnoty dosahované při klinickém použití. Nebyl zaznamenán zvýšený výskyt malformací. Pre - a postnatální studie prokázaly snížené přežívání v období laktace při hodnotách AUC přesahujících hodnoty při klinickém použití.

Studie na zvířatech prokázaly, že citalopram způsobuje snížení indexu fertility a těhotenského indexu, snížení počtu implantací a abnormality spermií při vyšších hladinách, než je při expozici u lidí. Pro escitalopram nejsou k dispozici žádná data ze studií na zvířatech týkající se této problematiky.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Propyl-gallát
Kyselina citronová
Ethanol 96% (V/V)
Hydroxid sodný
Čištěná voda

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.
Po prvním otevření musí být kapky spotřebovány do 8 týdnů.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Po prvním otevření uchovávejte lahvičku při teplotě do 25°C.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

15 ml v hnědé lahvičce opatřené kapátkem (polyethylen) a dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen).

Velikost balení: 15 ml

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

H. Lundbeck A/S
Ottiliavej 9
2500 Valby
Dánsko

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

30/494/07-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 05.09.2007
Datum posledního prodloužení registrace: 15.06.2012

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 11. 2020